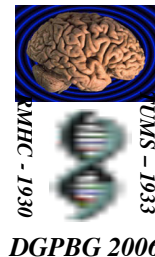




خبرنامه علمی



دپارتمان روان پزشکی و رفتارشناسی ژنومیک

بیمارستان روزبه

دانشکده پزشکی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

شماره سوم - خرداد ۱۳۹۶

رئیس دپارتمان روان پزشکی و رفتارشناسی
ژنومیک: دکتر اسماعیل شاهسوند آنالو

گروه هیئت علمی (الفبایی):

دکتر گلناز بهرامعلی (زیست - فن آوری) - انستیتو
پاستور ایران

دکتر مهدی تهرانی دوست (روان پزشکی کودک و
نوجوان) - دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم
پزشکی تهران

دکتر محمود رضا حاجی قاسم (نوروساینس) -
دانشکده فن آوری های نوین پزشکی - دانشگاه
علوم پزشکی تهران

دکتر اسماعیل شاهسوند آنالو (روان پزشکی
ژنومیک) - دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم
پزشکی تهران

دکتر محمد حسین قهرمانی (فارماکولوژی
مولکولی) - دانشکده داروسازی - دانشگاه علوم
پزشکی تهران

گروه نویسندگان این شماره:

لیدا شفق - دانشجوی دکتری نوروساینس -
دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر گلناز بهرامعلی - دکتری تخصصی زیست -
فن آوری - انستیتو پاستور ایران

ساجده حمیدیان - دانشجوی دکتری روان شناسی
بالینی - دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی

دکتر اسماعیل شاهسوند آنالو - روان پزشکی
ژنومیک - دانشگاه علوم پزشکی تهران

ستار نوروزی افق - دانشجوی دکتری نوروساینس -
دانشگاه علوم پزشکی ایران

علی بزرگمهر - دانشجوی دکتری نوروساینس -
دانشگاه علوم پزشکی ایران



فهرست مطالب

سخنی با خوانندگان:

سلام و عرض ادب.

این سومین شماره از خبرنامه علمی دپارتمان روانپزشکی و رفتارشناسی ژنومیک بیمارستان روزبه می باشد. در بخش های گوناگون این شماره به روانپزشکی محاسباتی، نوروزنتیک، نوروساینس، روان-داروزنتیک، و بیوانفورماتیک اشاره خواهد شد.

از این شماره بخشی با عنوان واژگان نیز افزوده شده است. هدف از این بخش آشنایی با واژگانی است که می تواند در فهم مطالب خبرنامه مفید واقع شود.

امیدواریم با کمک تمامی علاقمندان بتوانیم قدمی هر چند کوچک در جهت درک درست تری از کارکردهای مغز، ذهن و رفتار برداریم. در همین آغاز راه دست همکاری به سوی تمامی صاحب نظران آورده و طلب یاری داریم.

دکتر اسماعیل شاهسوند آنالو

سخنی با خوانندگان

روان پزشکی محاسباتی (۲)

نوروزنتیک: ژن های مرتبط با گستره اختلال های اوتیسم - دیدگاه تکاملی -

نوروساینس: (۱) تاثیر بازی های ویدئویی بر ویژگی های ریزساختاری مغز: تجزیه و تحلیل مقطعی و طولی (۲) میکروبیوم پاسخ های ترس وابسته به آمیگدالا را تنظیم می کند.

روان - دارو ژنتیک (سایکوفارماکوژنتیک):

شناسایی دو عامل خطر ژنتیک به منظور پیش بینی بروز نوتروپنی و آگرانولوسیتوز در مصرف کلوزاپین

زیست - داده ورزی (بیوانفورماتیک):

بیوانفورماتیک بالینی در ژنوم

واژگان

روان پزشکی محاسباتی (۲)

(2 - Computational Psychiatry)

دکتر اسماعیل شاهسوند آنالو - روان پزشکی ژنومیک
- دانشگاه علوم پزشکی ایران
در بخش اول روان پزشکی محاسباتی آمد که:

- امروزه سلامت ذهن، و روان پزشکی و روان شناسی نیاز جدی به الگوسازی (Model Making) دارند. می توان الگوسازی را در راستای درک و تبیین فراگشت های ذهن و رفتار از سطح ژنوم، ترنسکرپتوم، ... تا علامت شناسی و نیز مهندسی این سطوح تا شکل گیری آن فراگشت ها دانست.
- اشاره شد که این الگوسازی برای پیچیده ترین بخش بدن انسان - یعنی مغز و سیستم عصبی - و نیز پیچیده ترین کارکرد آن - یعنی ذهن - بسیار دشوار، ولی اجتناب ناپذیر است.
- هم چنین به برخی از چالش های موجود در روان پزشکی و روان شناسی اشاره شد. این چالش ها عبارت بودند از:

● چالش ساختار تشخیص

● چالش ارزیابی

● چالش درمان

● چالش پیشگیری

در این شماره به برخی امید ها برای حل این چالش ها اشاره خواهیم کرد.

ژنتیک به عنوان یک راهکار: اختلال های روان پزشکی، توارثی (Heritability) تا حدود ۹۵ درصد دارند. به دلیل محدودیت های فن آوری، شاید تا همین اواخر کشف عناصر ژنتیک این اختلال ها (به استثنای مواردی مانند انواع مندلی اتیسم) دور از ذهن به نظر می رسید. برخی از علل این وضعیت عبارت بودند از: (۱) فرض های نادرست در مورد

نوع خطر ژنتیک (ژنتیک ساده در مقابل ژنتیک پیچیده)، (۲) از هم پاشیدن مرز های تشخیصی به وسیله ژنتیک. به هر حال، گو این که امروزه موفقیت های چشمگیری در کشف عناصر ژنتیک اختلال های ذهن و رفتار به دست آمده، ولی هنوز به شکل قابل قبولی در فعالیت های بالینی بکار نرفته است. شناسایی ژنتیک دارای مزایای فراوانی بوده که برخی از آن ها عبارتند از: (۱) کاهش هزینه در کنار سرعت و دقت. (۲) امکان ارزیابی ها در نمونه های بالینی با حجم بسیار بالا. (۳) امکان همکاری های ملی بین مراکز آموزشی، پژوهشی و درمانی. در سطح بین المللی، به عنوان نمونه می توان به کنسرسیوم روانپزشکی ژنومیک اسکیزوفرنیا (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium 2014) اشاره کرد. به طور خلاصه شاید بتوان ژن های خطر ساز در عرصه روانپزشکی را به دو بخش تقسیم کرد: (۱) آلل های شایع با اندازه اثر (Effect size) کوچک. و (۲) آلل های نادر با اندازه اثر بزرگ. نکته جالب آن است که هر یک از آلل های نادر، احتمال ابتلا را تا ۳۰ برابر افزایش می دهند. بسیاری از این آلل ها گوناگونی ها در تعداد کپی (Copy number variation; CNV) می باشند.

از جمله محدودیت های این مطالعات این است که تشخیص اختلال بر اساس سیستم های تشخیصی مبتنی بر علامت ها بوده که اعتبار بالایی ندارند. به هر حال امیدواریم که با انجام مطالعات ژنتیک شاهد بهبود در تشخیص اختلال های روان پزشکی باشیم. باید توجه داشت که مسیر ژنوتیپ تا فنوتیپ نیز از پیچیدگی شگفتی برخوردار است. به عنوان نمونه، یک ژن می تواند در اختلال های گوناگونی نقش داشته (Phenotype heterogeneity) و یا یک فنوتیپ می تواند ناشی از چند ژن باشد (Genotype heterogeneity). برهم کنش های ژن - محیط - رشد (Gene-Environment-Development) و تعدیل کننده های اپی ژنتیک نیز بر این پیچیدگی ها افزوده می شود.

برای در کنار هم قرار دادن مجموعه این عناصر، نیاز به الگوهای داریم. این الگوها باید بتوانند مسیرها

نوروزنتیک

ستار نوروزی افق - دانشجوی دکتری نوروساینس -
دانشگاه علوم پزشکی ایران.

ژن های مرتبط با گستره اختلال های اوتیسم
- دیدگاه تکاملی -

Tsur et al. (2016 November)

Behavior Genetics (PMID: 27515661)

یکی از مباحث جالب در رابطه با اختلال های روان پزشکی گزاره های تکاملی در این حوزه است. از آن جایی که اختلال های روان پزشکی به طور عمده چند ژنی بوده و گستره ای از ژن ها در سبب شناسی آن ها معرفی می شوند بدیهی است که چنین بررسی هایی نیز از پیچیدگی های ویژه ای برخوردار است. یکی از راهبرد هایی که می تواند از این شدت پیچیدگی بکاهد کاربرد تکنیک های جدیدی است که کل ژنوم یا بخش مشخصی از آن را اسکن می کند. یکی از مواردی که در این ارتباط مهم است "انتخاب منفی" به عنوان عاملی است که به صورت یک تصفیه کننده عمل کرده و ماندگاری و توزیع آلل های بیماری زا و مضر را در طی نسل های مختلف تحت تاثیر قرار می دهد. نتایج این مطالعه نشان داده است که این ویژگی های ژنومیک در رابطه با ژن های اوتیسم نسبت به ژن هایی که به صورت اختصاصی در مغز بیان می شوند یا ژن های اختصاصی سایر اختلال ها منحصر به فرد هستند. نویسندگان همچنین اظهار می کنند که ژن های اوتیسم تحت تاثیر فشار های تکاملی پیچیده ای قرار می گیرند که حتی می تواند جهت شناسایی ژن های کاندید جدید با الگوی یکسان مورد استفاده قرار بگیرند.

(Pathways) و شبکه هایی (Networks) را در راستای فهم اختلال ها به دست بدهند. نکته ای که باید به آن توجه ویژه داشت آن است که مسیر ژن ها به فنوتیپ های رفتاری از ساختارهای نورونی می باشد. شاید شناخت این مسیر ها ما را در درک شکل گیری اختلال های ذهن و رفتار راهنمایی کند.

در شماره آینده (تیر ماه ۱۳۹۶) به این گفتار ادامه خواهیم داد.

نوروساینس

علی بزرگمهر - دانشجوی دکتری نوروساینس -
دانشگاه علوم پزشکی ایران.

تاثیر بازی های ویدئویی بر ویژگی های ریزساختاری
مغز: تجزیه و تحلیل مقطعی و طولی.

Takeuchi et al. (2016; December).

Mol Psychiatry (PMID: 26728566)

بازی های رایانه ای با اثرات متعددی همراه می باشند. با این حال، تاثیر این بازی ها بر روی ویژگی های ریزساختاری مغز کودکان، به خصوص تاثیرات منفی آن ها، تاکنون به دقت مورد بررسی قرار نگرفته است. نتایج (روش DTI در ۱۱۴ پسر و ۱۲۶) نشان داد که کودکانی که بیشتر اوقات خود را به بازی های رایانه ای اختصاص می دهند، در سمت چپ مغز خود دارای تالاموس، هیپوکامپ، پوتامن و هسته دمی و در سمت راست مغز خود، دارای پوتامن و اینسولای کوچکتری می باشند. همچنین، میزان بیشتر بازی با ضریب هوش کمتر مرتبط بوده است.

میکروبیوم پاسخ های ترس وابسته به آمیگدالا را
تنظیم می کند

Hoban et al. (2017; May).

Molecular Psychiatry (PMID: 28507320)

آمیگدالا منطقه ای کلیدی در مغز است که عموماً در پردازش سیگنال های مرتبط با اضطراب و ترس و بروز آن ها نقش دارد. تعداد فزاینده ای از مطالعات بالینی و انسانی، اهمیت میکروبیوم-روده-مغز را در تنظیم پاسخ های مبتنی بر اضطراب و استرس را نشان داده اند. با این حال، نقش میکروبیوم در رفتارهای مرتبط با ترس نامشخص باقی مانده است. به همین دلیل، ما اهمیت میکروبیوم در بروز رفتارهای مرتبط با ترس را با استفاده از پارادایم شرطی شدن ترس مورد بررسی قرار دادیم. همچنین، ما تغییرات رونویسی و پسا ترجمه را

در آمیگدالای موش های تحریک نشده و تحریک شده بدون میکروبیوم را با پروفایلینگ ترانسکریپتوم آن ها، ارزیابی کردیم. نتایج نشان داد که موش های فاقد میکروبیوم، ترس کمتری را در جریان مواجهه با محرک نشانه از خود بروز می دهند. علاوه بر این، ما نشان دادیم که تحت شرایط پایه، موش های بدون میکروبیوم دارای پروفایل ترانسکریپتوم تغییر یافته ای هستند. به نحوی که در آن ها، ژن هایی مانند Fos، Egr2 و Fosb، و همچنین ژن های دخیل در فعالیت نورونی، انتقال سیناپسی و تکوین سیستم عصبی، افزایش بیان را نشان می دهند. در کل، داده های ما نشان می دهد که میکروبیوم می تواند با تغییر بیان ژن ها و در نتیجه، تغییر پاسخ آمیگدالا به محرک شرطی همراه باشد.

روان - دارو ژنتیک (سایکوفارماکوژنتیک)

لیدا شفقی - دانشجوی دکتری نوروساینس - دانشگاه علوم پزشکی تهران

شناسایی دو عامل خطر ژنتیک به منظور پیش بینی بروز نوتروپنی و آگرانولوسیتوز در مصرف کلوزاپین

Van der Weide et al. (2016; May)

The Pharmacogenomics Journal

(PMID: 27168101)

تجویز کلوزاپین، بدلیل گستره‌ی وسیع عوارض جانبی نامطلوب از جمله مهم‌ترین آنها آگرانولوسیتوز و نوتروپنی، همواره با پیچیدگی‌های فراوانی روبه‌رو بوده است. بر طبق نتایج حاصل از مطالعه‌ای که در هلند و در یک جمعیت ۳۱۰ نفری از بیماران مقاوم به درمان مبتلا به اسکیزوفرنیا که کلوزاپین دریافت می‌کردند و برخی از آنان عارضه خونی را نشان داده بودند (۳۸ نفر نوتروپنی و ۳۱ نفر آگرانولوسیتوز) صورت گرفت، مشخص شد که جهش در ژن پروتیینی با نام *NQO2* (یکی از انواع کوپینون اکسیدوردوکتازها) که سلول‌ها را در برابر متابولیت‌های اکسیداتیو محافظت می‌کند، به شکل معنی‌داری در نمونه‌هایی که مبتلا به آگرانولوسیتوز (۲۷٪) شده بودند، افزایش پیدا کرده بود. این یافته تاییدکننده پژوهش‌های پیشین است که اختلال ایمنی ناشی از کلوزاپین را بدلیل جهش در آنزیم‌های متابولیزه‌کننده آن، تولید متابولیت‌های سمی و رادیکال‌های آزاد در نظر می‌گرفتند. اما نتیجه‌ی دیگر این پژوهش حاکی از آن بود که وجود چندشکلی در یک ژن مرتبط با انتقال دارو با نام *ABCB1* (از خانواده پی-گلیکوپروتیین‌ها، که وظیفه‌ی انتقال دارو به بیرون از نوتروفیل‌ها را بر عهده دارد) می‌تواند در ایجاد نوتروپنی موثر باشد.

زیست - داده ورزی (بیوانفورماتیک)

دکتر گلناز بهرامعلی - دکتری تخصصی بیوانفورماتیک - انستیتو پاستور ایران

بیوانفورماتیک بالینی در ژنوم

با توجه به سرعت تکنولوژی در حال توسعه در زیست‌شناسی، استفاده از روش‌های محاسباتی برای ذخیره، سازماندهی، بایگانی، تجزیه و تحلیل توالی‌ها امری لازم و ضروری است. به طور مثال امروزه در شرکت‌های تولید دارو با راهبردهای بیوانفورماتیک اطلاعات بسیاری از داده‌های ژنومی جهت هدف‌گیری‌های دارویی استخراج می‌گردد.

با افزایش اطلاعات، به خصوص پس از پروژه توالی‌یابی ژنوم انسان و دیگر موجودات، ظهور ابزار و داده‌پایگاه‌ها و سپس نحوه نمایش و یکسان‌سازی استاندارد فایل‌های ورودی به آن‌ها برای حل موضوعات زیستی و پزشکی ضروری و با استفاده از علم بیوانفورماتیک محقق‌گردیده است.

جستجوگرهای ژنوم از ابزارهای بسیار قوی جهت نقشه‌بندی توالی‌های ژنوم و مقایسه آن در گونه‌های مختلف بوده که با استفاده از توسعه دانش بیوانفورماتیک بالینی و ذخیره این داده‌ها می‌توان به ایجاد پرونده‌های سلامت الکترونیک (Electronic Health Records, EHRs) امیدوار باشیم. در حقیقت این پرونده‌ها به پژوهشگران اجازه دسترسی به اختلاف‌های ژنومی و علت‌یابی بیماری‌ها را خواهند داد.

از جمله داده‌پایگاه‌های بزرگ گردآورنده اطلاعات ژنومیک می‌توان به NCBI (National Center for Biotechnology and Information)، EMBL (European Molecular Biology Laboratory) و DDBJ (Nucleotide Sequence Database and DNA

واژگان

ساجده حمیدیان - دانشجوی دکتری روان شناسی
بالینی - دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی.

ژن (gene): ژن به عنوان مجموعه ای از توالی های *DNA* (همراه با پروتیین های هیستونی) است که کارکردهای ویژه ای دارند. برخی واژه ی ژن را تنها به ژن های کد کننده ی پروتئین محدود می کنند، اما توالی های دیگری نیز هستند که کاربردشان در حوزه ی نسخه برداری برای ساخته شدن انواع *RNA* ها بدون ترجمه برای ساخت پروتئین است.

آلل (allele): به اشکال مختلف یک ژن گفته می شود که می توانند در یک لوکوس یا یک مکان واحد در ژنوم وجود داشته باشند. در ژنتیک انسانی از دو "آلل یک ژن" یا "دو آلل در یک لوکوس" سخن گفته می شود.

چندشکلی (polymorphism): یک چند شکلی ژنی، مکانی است که در آن آلل های مختلف یک ژن با فراوانی حداقل ۱٪، وجود دارند. این آلل ها در نتیجه ی جهش، یا تغییر ناگهانی در مواد ژنتیک فرد بوجود می آیند. چند شکلی ژنی انواع گوناگونی دارند.

چند شکلی تک نوکلئوتیدی (Single nucleotide polymorphism; SNP): نوعی از گوناگونی در یک نوکلئوتید واحد است که در یک مکان خاص در ژنوم رخ می دهد که در آن دو و یا گاهی سه نوکلئوتید مختلف امکان وجود در جمعیت را دارند و ممکن است طبیعی و یا بیماری زا باشند. این گوناگونی ها با فراوانی های مختلف (بالاتر از ۱٪) در جمعیت دیده می شود.

(Data Bank of Japan) اشاره نمود. این مراکز با ابزارهای گوناگون امکان بررسی های بیشتر بر روی این اطلاعات را نیز فراهم آورده اند.

روش جستجو و بازیابی اطلاعات در NCBI در Entrez می باشد که دسترسی به توالی، نگاشت، و طبقه بندی داده های ساختمانی و امکان یافت توالی و ساختمان های مشابه با توالی مورد نظر را برای جستجوگر مهیا ساخته است. همچنین SRS (Sequence Retrieval System) (The European Bioinformatics Institute) نیز در EBI's (Bioinformatics Institute) با گردآوری ۱۰ برنامه کاربردی و ارتباط با بیش از ۱۳۰ داده پایگاه های نوکلئوتیدی و پروتئینی روشی برای جستجو، بازیابی و تحلیل اطلاعات می باشد.

تماس با ما:

تهران-کارگر جنوبی-بیمارستان روزبه-
ساختمان شماره شش-دپارتمان روانپزشکی و
رفتارشناسی ژنومیک

تلفن: ۵۵۴۱۹۱۵۱ داخلی ۳۳۰

نمبر: ۵۵۴۱۹۱۱۳

ایمیل:

dgpbg13852006@gmail.com